



ZIEN OF RADEN

HARM. A.W. M. TIDDENS

ZIEN OF RADEN

Oplage	1000
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 978-90-779-0669-9

© Harm. A.W. M. Tiddens, oratiereeks Erasmus MC
12 februari 2010

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

ZIEN OF RADEN

REDE

Uitgesproken bij de aanvaarding
van het ambt van bijzonder hoogleraar
kinderpulmonologie, in het bijzonder
de ontwikkeling van de long,
aan het Erasmus MC, Faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 12 februari 2010

door

HARM. A.W. M. TIDDENS



*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het Bestuur van de Stichting Sophia Kinderziekenhuis Fonds
Lieve familie, vrienden, beste collegae, studenten en overige toehoorders,*

Learn nothing

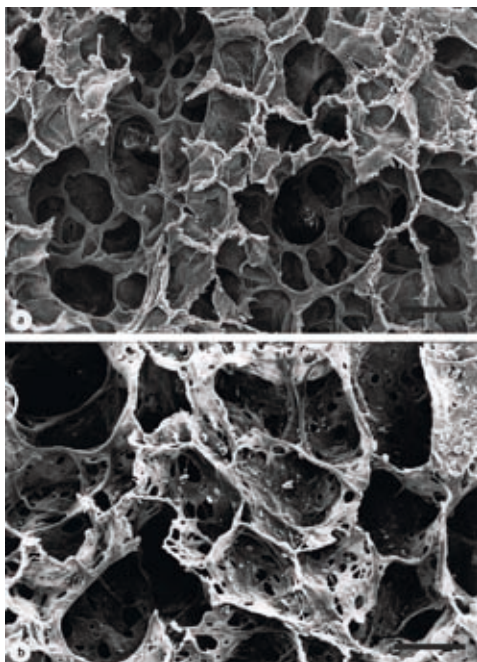
U ziet hier een meeuw die kijkt en een scherpe analyse maakt van wat hij ziet. Dit gegeven staat centraal in het boek Jonathan Livingston Seagull dat is geschreven door de piloot Richard Bach ^[1]. Jonathan is een meeuw die met passie probeert de kunst van het vliegen te perfectioneren. Zijn zwermgenoten snappen niet waarom hij zich zo druk maakt. Jonathan op zijn beurt snapt niet dat zijn zwermgenoten niet alles willen doen om vooruit te komen. Het boek beschrijft op poëtische wijze een essentie van de biologie, namelijk de drang tot innovatie en het willen doorgeven van informatie aan volgende generaties.

Innovatie, de weerstand daartegen, en het vogelvluchtperspectief zijn thema's die als een rode draad door dit verhaal lopen, waarin ik met u spreek over mijn onderzoek, de organisatie van zorg en onderwijs.

De long: biologisch wonder

Het thema van de bijzondere leerstoel die ik vandaag aanvaard is 'De ontwikkeling van de long'.

Op deze geboortedag van Charles Darwin wil ik allereerst even stilstaan bij de complexiteit en de geraffineerdheid van de long, welke door miljoenen jaren evolutie oftewel innovatie tot stand is gekomen. De functie van de long is vooral opname van zuurstof en uitscheiding van koolzuur. De long doet dit op uiterst energiezuinige wijze en zorgt voor filtering, verwarming en bevochtiging van de ingeademde lucht en heeft geavanceerde systemen om infecties buiten de deur te houden. In uw leven verplaatst u miljoenen liters lucht door 260.000 luchtwegen op weg naar 220-600 10^6 longblaasjes (Figuur 1) ^{1,2}. Het is van groot belang voor een mensenleven dat de ontwikkeling van de longen optimaal verloopt. Alleen dan komen de miljoenen jaren evolutie volledig tot zijn recht om alles uit het leven te halen wat erin zit. Wat weten we van de longontwikkeling?



Figuur 1: Longblaasjes

Longgroei: de eerste 2 jaar

De aanleg van de luchtwegen is voltooid rond de 28^e zwangerschapsweek. Daarna worden de longblaasjes gevormd. Dit is de plek waar de gasuitwisseling plaatsvindt. Bij de geboorte is na een normale zwangerschapsduur nog maar 15% van de longblaasjes aangelegd van het aantal dat u op de volwassen leeftijd heeft. In het eerste levensjaar vindt er een explosieve groei plaats en neemt het aantal longblaasjes toe tot ongeveer 80%. De resterende 20% wordt waarschijnlijk gevormd in het 2^e jaar. Na het 2^e jaar neemt het longvolume alleen nog toe door groei in afmeting van de longblaasjes. De eerste 2 levensjaren zijn dus van vitaal belang voor de aanleg van de voorraad longblaasjes waarmee je het de rest van je leven moet doen.

Longgroei en -ziekte

Die eerste jaren is voor longgroei niet alleen een kritische maar ook een kwetsbare periode. Helaas zijn er veel aandoeningen waardoor longgroei direct of indirect nadelig beïnvloed kan worden. In de derde wereld zijn ondervoeding en infecties de belangrijkste oorzaak ³. In onze westerse wereld moet u denken aan vroeggeboorte, aangeboren longafwijkingen, prenataal roken maar ook aan infecties.

Als door ziekte te weinig longblaasjes aangelegd zijn heeft dit levenslange consequenties. Zo is het vermogen van de longen om zuurstof op te nemen verminderd waardoor je minder goed in staat bent je in te spannen.

Als door ziekte de luchtwegen te nauw zijn is de weerstand bij elke ademhaling toegenomen. Hierdoor is het energieverbruik nodig voor de ademhaling dag in dag uit verhoogd en blijft er dus minder energie over voor groei en activiteiten.

Vanaf de leeftijd van 30 jaar neemt de longfunctie geleidelijk weer af. Heeft u op dat 30^e jaar een verminderde voorraad longblaasjes dan verhoogt dit het risico om op oudere leeftijd chronisch obstructief longlijden (COPD) te ontwikkelen. COPD is wereldwijd de 3^e doodsoorzaak. Aandacht hiervoor is dan ook op zijn plaats in dit jaar van de long. Het is echter niet goed bekend in hoeverre problemen van de longgroei in de eerste levensjaren aan het ontstaan van COPD op oudere leeftijd bijdragen. Met bevolkingsonderzoek zoals Generation R kunnen we daar meer zicht op krijgen.

Wel is het duidelijk dat we schade door ziekte in de eerste 2 levensjaren zoveel mogelijk moeten voorkomen of herstellen. Om eventuele schade op te sporen bij kinderen met longproblemen moeten we dit kunnen meten. Tot op heden hebben we dit vooral gedaan met behulp van longfunctiemetingen. Waarom deze voorkeur?

Longfunctie de hoeksteen van de diagnostiek?

De historie van de longfunctie begint met de beschrijving van de spirometer in 1846 door John Hutchinson ⁴. Hij bestudeerde met zijn spirometer groepen proefpersonen zoals: zeelieden (koopvaardij), brandweerlieden, politieagenten, zwervers, royal horse

guards (blue?), bokseers, reuzen, dwergen, meisjes en mannen van goeoe komaf (Figuur 2). Hij ontdekte dat de lengte van de proefpersoon de belangrijkste determinant was van de hoeveelheid lucht die iemand kan uitademen. Ondanks zijn overtuigende publicatie zou het nog bijna 100 jaar duren voordat de spirometer algemeen toegepast ging worden. Waarom zo lang?

Zoals Max Planck in zijn wetenschappelijke autobiografie beschrijft: *‘Een nieuwe wetenschappelijke waarheid overwint niet door de tegenstanders te overtuigen en hen het licht te laten zien, maar omdat de tegenstanders tenslotte sterven en er een nieuwe generatie opgroeit die ermee vertrouwd is.’*

Hutchinson stond met zijn spirometer aan de basis van het moderne longfunctie-laboratorium dat een centrale rol speelt in de hedendaagse klinische zorg voor longpatiënten. Om dit te illustreren geef ik u een kijkje in ons zeer goed geoutilleerde longfunctielaboratorium. Met onze apparatuur kunnen we bij kinderen vanaf ongeveer 6 jaar een groot aantal functionele parameters van de long meten zoals: longinhoud, luchtwegweerstand, ontstekingsparameters in uitademingslucht en nog veel meer. De uitvoering van de meeste metingen en het beheer van de complexe apparatuur wordt gedaan door gespecialiseerde laboranten. Op jaarbasis worden er in ons lab rond de 4.000 longfunctiemetingen verricht. Longfunctietechnieken hebben deze belangrijke positie verworven omdat er wereldwijd veel energie is gestoken in de standaardisatie. Op internationaal niveau werd een lange weg afgelegd van onderzoek, publicaties en task forces om elk detail van de longfunctietechniek vast te leggen in richtlijnen.

Position of the body in filling the chest before breathing into the Spirometer.



Figuur 2: Afbeelding uit publicatie door John Hutchinson. Deze proefpersoon van goeoe komaf maakt zich klaar om in de spirometer te blazen.

Longfunctieonderzoek bij kinderen jonger dan 6 jaar

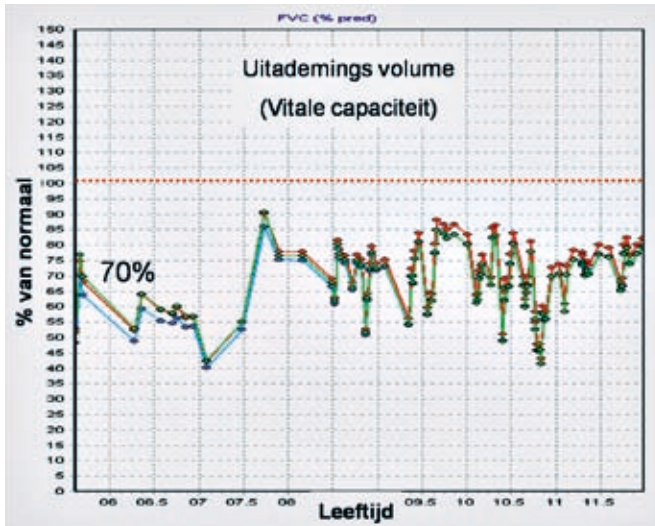
Onze mogelijkheden om longfunctiemetingen te doen bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn nog steeds beperkt ⁵. Jonge kinderen hebben moeite met de techniek of hebben gewoon geen zin om mee te werken. Bij kinderen jonger dan 2 jaar gebruiken wij vooral de boxmeting waarmee wij inmiddels meer dan 15 jaar ervaring hebben. Het kind ondergaat deze meting slapend, met behulp van een slaapmiddel. De metingen zijn zeer bewerkelijk: een laborant is maar liefst een halve dag bezig met een dergelijke meting, als het kind tenminste blijft slapen. Dergelijke complexe apparatuur is maar in enkele Europese centra aanwezig. Bovendien is de standaardisatie tussen de centra door grote verschillen in apparatuur en methodieken moeizaam. Hierdoor zijn dergelijke metingen ongeschikt om te gebruiken in grote klinische studies.

Voor kinderen tussen de 2 en 5 jaar oud zijn onze mogelijkheden voor het doen van longfunctiemetingen zelfs nog beperkter. Longfunctie laat dus veel te raden over in de belangrijkste fase van longgroei bij zieke kinderen. Om te kijken hoe kinderen de eerste kritische jaren zijn doorgekomen moeten we geduld hebben tot ze oud genoeg zijn om in de spirometer van John Hutchinson te blazen. Maar zelfs een betrouwbaar geblazen longfunctie op een spirometer is niet voldoende om te zien hoe de longstructuur er voorstaat. Ik wil dit illustreren aan de hand van 3 patiënten die een ernstig longprobleem hadden in de zo belangrijke eerste 2 jaren.

Jonge longpatiënten

Bert werd op de leeftijd van 5 jaar naar ons centrum verwezen. Bij Bert was op de leeftijd van 3 maanden de diagnose taaislijmziekte of cystic fibrosis, afgekort CF, gesteld. Elke week wordt in Nederland een kind met CF geboren. Bij CF is er vanaf de zuigelingenleeftijd meestal sprake van een chronische infectie in de luchtwegen door bacteriën en van chronische ontsteking ⁶. In figuur 3 ziet u het longvolume dat Bert maximaal kan uitademen gemeten met de spirometer vanaf de leeftijd van 5 jaar. De grafiek is afkomstig uit ons elektronisch patiënten dossier, elke punt is een longfunctiemeting gedaan in het ziekenhuis. Op de leeftijd van 5 jaar zat hij op 70% van de norm. In het verdere verloop kunt u zien dat we ondanks uitvoerige behandeling de longfunctie niet kunnen normaliseren. We moeten dus concluderen dat er in de eerste 5 levensjaren ondanks behandeling een fors en onherstelbaar longfunctieverlies is ontstaan.

De tweede patiënt is Joep, een jongen van 5 jaar. Tijdens de zwangerschap werd met een echo de diagnose congenitale hernia diafragmatica vastgesteld. Dit is een ernstige aangeboren afwijking waarbij er een gat zit in het middenrif en een deel van de buikinhoud in de borstkas ligt ⁷. Aan de aangedane kant is bovendien de long onderontwikkeld. Elke 2 weken wordt er in Nederland 1 kind met deze afwijking geboren. Joep moest aan de hart-longmachine en was pas na 19 dagen stabiel genoeg



Figuur 3: Grafiek afkomstig uit het elektronisch patiënten dossier. Elke punt is een longfunctiemeting gedaan in het ziekenhuis. De stippellijn geeft de gemiddelde waarde aan van gezonde proefpersonen. Op de leeftijd van 5 jaar heeft de patiënt al meer dan 30% van zijn longfunctie verloren ten opzichte van die gezonde proefpersonen.

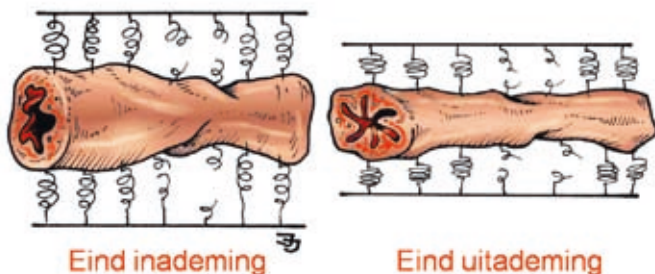
om geopereerd te worden. Het defect werd gesloten met een stuk kunststof. Op de leeftijd van 5 jaar werd als onderdeel van het chirurgische follow-up programma spirometrie gedaan. Zijn longvolume zat op 64% van de normwaarde.

De derde patiënt die ik wil voorstellen is Elise. Als baby werd zij naar ons verwezen op de leeftijd van 3 maanden omdat ze kortademig was, waardoor ze niet goed kon drinken en niet groeide. Uitgebreid onderzoek was nodig om een idee te krijgen wat er mis was met haar longen. De CT-scan van de longen die we onder narcose maakten was van matige kwaliteit. Bij Elise was er sprake van een ernstige aanlegstoornis van de longen. De afwijkende rechterlong kreeg veel bloed aangeboden via een grote slagader vanuit de buik. Het hart moest hierdoor extra hard werken. Dergelijke afwijkingen zien wij 1 of 2 keer per jaar. De cardioloog slaagde erin het afwijkende bloedvat via een katheterprocedure via de lies te sluiten. Elise ging groeien. In de eerste jaren had ze vooral last van benauwdheid bij virusinfecties, nu heeft ze vooral last van haar verminderde inspanningstolerantie. De longfunctie van Elise op de leeftijd van 6 jaar was ongeveer 75 % van de norm.

Vijftig jaar geleden zouden deze 3 kinderen op jonge leeftijd zijn overleden. Door de huidige kennis in de medische wetenschap hebben ze het gelukkig alle drie overleefd. Wel hadden alle drie op de leeftijd van 6 jaar een sterk verminderde longfunctie. Er is dus veel ruimte voor verbetering, maar hoe we dit moeten doen is de vraag. We kunnen achter de oorzaak van de functionele afwijkingen komen door te kijken naar de structuur van de longen om te zien wat er aan de hand is.

Structuur kijken; de microscoop

Tot midden jaren negentig waren de mogelijkheden om iets over de longstructuur te weten te komen in relatie tot de longfunctie zeer beperkt. De enige manier was om bij rokers met een longtumor vóór de operatie uitgebreid longfunctieonderzoek te doen en na de operatie het longweefsel (de structuur) zowel voor diagnostiek als voor onderzoek te gebruiken. Dit soort structuur-functieonderzoek werd aangevoerd door het wereldberoemde onderzoeksduo Peter Paré en Jim Hogg in Vancouver. Als onderdeel van mijn promotieonderzoek heb ik in Vancouver en later in Rotterdam vooral de structuur-functierelatie van kleine luchtwegen onderzocht^{18,9}. De resultaten van dit onderzoek laten zich samenvatten aan de hand van de tekening gemaakt door mijn promotor Prof. Johan de Jongste (Figuur 4). De kleine luchtwegen zijn opgehangen in een net van longblaasjes. Bij elke inademing wordt de luchtweg uitgerekt (hij gaat open), bij uitademing wordt hij weer nauwer. Ik verzoek u nu na drie tellen vooraf een keer zo diep mogelijk in te ademen, uw adem even vast te houden en rustig weer uit te ademen. U hebt zojuist uw kleine luchtwegen gestretched, en daarmee soepel gemaakt waardoor deze mooi open blijven. Dit doet u de hele dag door zonder er erg in te hebben door regelmatig diep te zuchten. Bij de drie besproken kinderen zou een dergelijk mechanisme gestoord kunnen zijn. Maar hoe kunnen we de longstructuur bekijken bij Bert, Joep en Elise om daar achter te komen?



Figuur 4: Kleine luchtweg opgehangen in een net van longblaasjes. In het middenstuk zijn de longblaasjes kapot en gaat de luchtweg niet open bij een diepe inademing. Het glad spierweefsel in de luchtwegwand blijft hierdoor stijf (tekening door Prof. J.C. de Jongste).

Structuur kijken met Dr. Röntgen

We moeten dan weer even terug in de tijd naar een jongeman die van 1861 tot 1863 in Utrecht op de ambachtsschool zat. Hij werd van school verwijderd omdat hij weigerde een mede-leerling te verklikken die een karikatuur van een leraar had getekend. Zonder schooldiploma werd hij in Utrecht niet toegelaten tot de studie natuurkunde en mocht slechts als toehoorder in de collegebanken zitten. Deze jongeman liet zich niet kennen en ging naar Zürich waar hij wel tot de studie natuurkunde werd toegelaten. In 1901 ontving de inmiddels 56 jaar oude Wilhelm Röntgen de eerste Nobelprijs voor de natuurkunde voor zijn ongelofelijke uitvinding.

Toch duurde het ruim 50 jaar vanaf de uitvinding van de röntgenstralen voordat de thoraxfoto geaccepteerd werd als belangrijk diagnostisch hulpmiddel voor longziekten. Acceptatie hiervan ging gepaard met de nodige weerstand. Als keerpunt wordt een publicatie in 1945 genoemd met de titel: *“Discussion on the stethoscope versus X-rays”*¹⁰. In deze voor mij favoriete publicatie wordt verslag gedaan van een discussie in de Royal Society of Medicine, waar de diagnostische waarde van de thoraxfoto werd afgezet tegen die van de stethoscoop. Tegenstanders van de thoraxfoto voerden aan dat deze slechts een 2D weergave gaf van een complexe 3D structuur waardoor bijna 1/3 van de longvelden niet goed te beoordelen is. Een terecht bezwaar. Hier ziet u als voorbeeld een thoraxfoto van de CF-patiënt (Figuur 5). Je ziet dat er afwijkingen zijn maar wat er precies aan de hand is wordt niet duidelijk omdat alles over elkaar heen is geprojecteerd. Maar met de stethoscoop zie je natuurlijk helemaal niets. Na deze publicatie won de thoraxfoto aan terrein ten opzichte van de stethoscoop en werd breder ingezet als diagnostisch hulpmiddel. De belangrijkste rol van de stethoscoop werd het kunnen herkennen van echte dokters.

De CT-scan

Een belangrijke doorbraak voor beeldvorming van de long kwam in de vorm van de uitvinding in 1971 door Hounsfield en MacLeod Cormack van de computertomografie scan, beter bekend als CT-scan. Het belang van die uitvinding voor de hedendaagse geneeskunde is enorm en beide heren hebben er dan ook terecht in 1979 de Nobelprijs voor gekregen. Met de CT kan in tegenstelling tot de gewone thoraxfoto gedetailleerde 3D informatie worden verkregen van de long en zijn er geen verborgen gebieden. We kunnen daardoor in de gehele long goed zien wat er aan de hand is. Voor volwassenen heeft de thorax-CT vanaf midden jaren negentig een belangrijke plaats verworven in de diagnostiek van longziekten. Ook bij dieronderzoek heeft de CT een belangrijke plaats verworven zoals bij ons translationele onderzoek bij de CF-muis door promovenda Luna Offerman en Dr. Bob Scholte.

Voor kinderen is de rol van de thorax-CT relatief beperkt gebleven. Waarom is dat, en wat hebben we eraan gedaan om die achterstand in te lopen?



Figuur 5: Thoraxfoto van een CF-patiënt. De complexe 3-dimensionale longstructuur wordt op een plat vlak geprojecteerd. Hierdoor is ongeveer 1/3 van de long niet goed te beoordelen. De hartfiguur is onscherp. De oorzaak voor de onscherpte is niet met zekerheid vast te stellen.

De kenniskloof

De belangrijkste reden voor de achterstand is volgens mij de kenniskloof tussen de kinderlongziekten en de radiologie door de steeds verdergaande specialisatie. De kinderlongarts heeft diepgaande kennis van kinderlongziekten en longfunctietechnieken, maar weet weinig van radiologische technieken. Radiologie zit nauwelijks in de opleiding. De kinderradioloog heeft diepgaande kennis van een enorm arsenaal complexe radiologische technieken maar weet weinig van kinderlongziekten.

Wat hebben we eraan gedaan om die kenniskloof te overbruggen? Als eerste stap zijn we 5 jaar terug gestart met een wekelijkse multidisciplinaire bespreking met de kinderradiologen. Deze bespreking is een basisvoorwaarde voor goede klinische zorg. De tweede stap was dat Prof. Gabriel Krestin als hoofd van de afdeling Radiologie ervoor heeft gezorgd dat ik in 2007 een deelaanstelling kreeg bij zijn afdeling waardoor middelen van de afdeling Radiologie efficiënter konden worden ingezet voor kinderen met longafwijkingen. De derde stap was de oprichting in 2008 van de Erasmus Lung Imaging Group (ELIG). In deze groep zit iedereen uit het Erasmus MC die met beeldvorming en beeldverwerking van de longen te maken heeft. Dit betekende een sterke stimulans voor samenwerking en onderzoek.

Straling

Een andere belangrijke reden voor het achterblijven van het gebruik van de thorax-CT bij kinderen is de angst voor röntgenstraling. Deze straling verhoogt de kans op het krijgen van kanker ^[1]. Het effect van straling is cumulatief. Jonge kinderen zijn extra gevoelig voor straling. De relatie tussen de gebruikte CT-techniek en het stralingsrisico is complex. Kinderlongartsen hebben nauwelijks kennis van straling omdat het niet in hun opleiding zit. Tegenstanders van gebruik van de thorax-CT bij kinderen (de zwerm uit Jonathan Livingston Seagull) gebruiken stralingsrisico's vaak als argument ^[2]. Hoe zit het nu met dat risico? De impact van straling op het menselijke lichaam wordt uitgedrukt in mSv. Deze eenheid is afhankelijk van de hoeveelheid straling en van de gevoeligheid van het bestraalde weefsel. Iedereen van ons wordt blootgesteld aan achtergrondstraling vanuit de ruimte en de leefomgeving. In Nederland worden we blootgesteld aan zo'n 2-3 mSv per jaar.

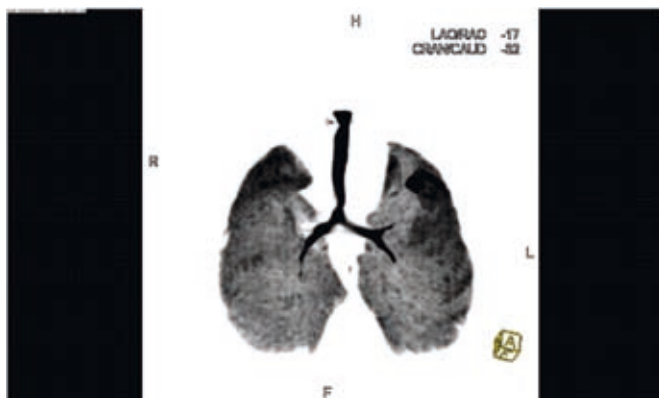
Om de thorax-CT bij kinderen veilig te gebruiken zijn we al 10 jaar bezig om met steeds minder straling afbeeldingen van de long te maken ^[3]. Het gaat hierbij niet zozeer om mooie plaatjes, maar vooral om nuttige informatie. In die 10 jaar hebben we de stralingsdosis voor een long-CT met een factor 5 kunnen terugbrengen tot 0.75 mSv. Om deze dosis in perspectief te plaatsen: dit is vergelijkbaar met 4 maanden natuurlijke achtergrondstraling. Prof. Peter Le Soueff who is present here today came all the way from Perth, Australia, to listen to my inaugural lecture (in Dutch!) exposing himself without hesitation to 0.16 mSv while travelling from Australia to The Netherlands. On those flights you often find babies sleeping in their cradles being exposed to the same radiation ^[4]. De piloot op diezelfde vlucht wordt jaarlijks blootgesteld aan het equivalent van 4 CT's. Uit het maandoverzicht van een 46-jarige piloot blijkt dat deze in zijn leven het equivalent heeft gekregen van 100 van onze CT's, en dat wordt voor zijn beroepsgroep volledig acceptabel geacht.

Wel belangrijk is op te merken dat er in veel algemene ziekenhuizen nog niet de laagst mogelijke dosis gebruikt wordt voor het maken van een long-CT. Uit een recente steekproef bleek dat de hoeveelheid straling voor een thorax-CT meestal 50% minder kan.

Bij een goede indicatie en bij gebruik van een voor een kind aangepast CT-protocol mag je een kind de thorax-CT niet onthouden ^[5]. Maar kunnen we de CT nu ook gebruiken in die belangrijke eerste 2 jaar?

CT en het (jonge) kind

Tot voor kort was dit lastig. Voor het maken van een CT-scan moet een patiënt stilliggen en voldoende lang de adem kunnen inhouden. Kinderen jonger dan 4 jaar kunnen dit niet goed. Bij hen kan een thorax-CT dan alleen onder narcose gemaakt worden. Hiervoor heb je specifieke vaardigheden van een ervaren anesthesieteam nodig en aangepaste scanprotocollen.



Figuur 6: 3D reconstructie van de longen van een 9 maanden oud kind. Net boven de splitsing van de luchtpijp is een vernauwing te zien door druk van een bloedvat op de luchtpijp.

Technologie heeft echter voor een doorbraak gezorgd waardoor de narcose bij veel kinderen niet meer nodig zal zijn. De afdeling Radiologie van het Erasmus MC beschikt sinds kort over een exclusieve, razendsnelle CT-scanner: de Dual Source Flash. Deze scanner is in de eerste plaats ontwikkeld voor het maken van bewegingsvrije beelden van het kloppende hart bij volwassenen. Deze scanner is daarmee ook snel genoeg voor het maken van een thorax-CT zonder narcose bij ernstig zieke, kortademige jonge kinderen. Dankzij CT-fysicus Marcel van Straten, CT-technicus Marcel Dijkshoorn en CT-laborante Anneke Koch zijn de juiste instellingen en een kindvriendelijke logistiek gerealiseerd.

Dit is een voorbeeld van een lage dosis CT-scan gemaakt zonder narcose van een ernstig benauwd kind dat ademde met een frequentie van 60 keer per minuut. De beeldkwaliteit van de gemaakte scans is zo goed dat daarmee een 3D reconstructie gemaakt kan worden (Figuur 6). Daarop is de oorzaak van de benauwdheid goed te zien. Er is een vernauwde luchtpijp door druk van buitenaf door een afwijkend bloedvat.

Ondanks alle fantastische ontwikkelingen in CT blijft straling een beperkende factor als het onderzoek vaak herhaald moet worden zoals bij chronische aandoeningen als CF. Is er dan geen techniek die dit stralingsvrij kan doen?

MRI, een stralingsvrij alternatief

Ja, die is er in de vorm van 'Magnetic Resonance Imaging', afgekort als MRI. Om de essentie van deze techniek beter te begrijpen heb ik in 2006 een cursus basic MRI physics van een week gevolgd in Cambridge (Engeland). Aan het einde van die week had ik een heus diploma, vond ik dat MRI stond voor 'Magic Resonance Imaging', en

had ik geleerd dat MRI eigenlijk niet geschikt is om de long mee af te beelden. MRI heeft namelijk water nodig voor het genereren van het signaal. In de long zit, door de aard van dit orgaan, vooral lucht en maar weinig water en dit veroorzaakt veel ruis. Naast de fysische uitdagingen is de MRI ook nog eens een weinig kindvriendelijk apparaat. De tunnel van de MRI is nauw. Het apparaat maakt tijdens het scannen een indrukwekkende hoeveelheid herrie waardoor het lijkt alsof hij dringend aan een onderhoudsbeurt toe is. Verder moet het kind de adem soms tot 20 seconden inhouden voordat een plaatje gemaakt is.

Ondanks deze 'uitdagingen' konden we in het Erasmus MC door ontwikkelingswerk van MRI physicus/magician Piotr Wielopolski begin 2007 MRI inzetten voor het monitoren van CF-longziekte. Many talented researchers were sent to us from Italy to collaborate in our MRI program by Prof. Assael who is present here today. One of these researchers, radiologist Riccarda Failo, showed that MRI is sensitive to detect and monitor large lung abnormalities¹⁶. She also showed that CT was superior to MRI to monitor more subtle abnormalities. Voor het monitoren van CF-longziekte alternieren we nu het gebruik van de thorax-CT met de thorax-MRI. Omdat deze MRI-techniek veilig is kan deze worden gebruikt bij bevolkingsonderzoek zoals voor het Generation-R cohort om daarmee vroege factoren te identificeren die bepalend zijn voor longgroei.

Cine-MRI

Uniek van de MRI is dat we daarmee ook naar de long in beweging kunnen kijken zonder gebruik van schadelijke straling met een techniek die cine-MRI wordt genoemd. In 2008 bezocht ik de Universiteit van Heidelberg waar ik voor de eerste keer de long in beweging zag. Piotr had binnen 2 maanden cine-MRI ook in Rotterdam operationeel. Ik wil u laten delen in dit wonder. Hier ziet u de opname van Elise op de leeftijd van 12 jaar. De onderontwikkelde rechterlong blijkt toch goed mee te doen aan de ademhaling. Verdere ontwikkeling van deze cine-MRI is van belang voor diagnostiek en voor het volgen van patiënten met afwijkingen aan het middenrif zoals Joep maar ook voor spierziektes, ernstig astma en COPD of rokerslongen.

MRI van de longen kan een nieuw keerpunt worden in de historie van de longziekten. Ik hoop dat eventuele subsidiegevers mijn visie delen zodat we niet 50-100 jaar hoeven te wachten op de implementatie hiervan. Terug naar de CT.

Tellen en telt het?

Ik heb u al eerder gezegd: het gaat niet om mooie plaatjes, maar om nuttige informatie! Voor het goede gebruik van beeldvorming bij het volgen van de longontwikkeling bij kinderen is het belangrijk dat we het beeld, net zoals bij longfunctiemetingen, kunnen vertalen in reproduceerbare getallen zodat we die kunnen gebruiken om de patiënt te behandelen en als eindpunt in klinische studies.

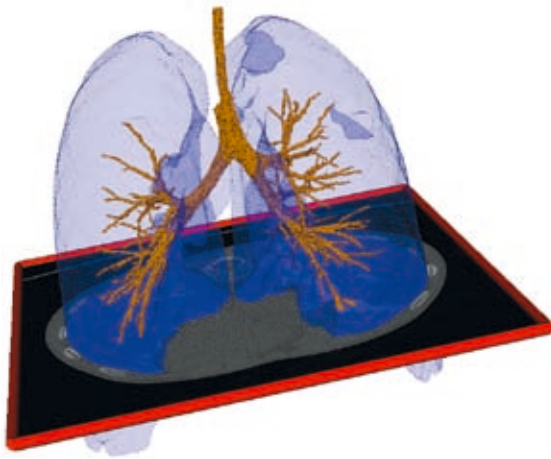
In Einsteins kantoor in Princeton schijnt het volgende citaat te hangen: *‘Not everything that counts can be counted, and not everything that can be counted counts.’* Kortom: we moeten alleen die zaken meten die relevant zijn voor de patiënt en we moeten daar goede technieken voor ontwikkelen.

Tellen: scoren

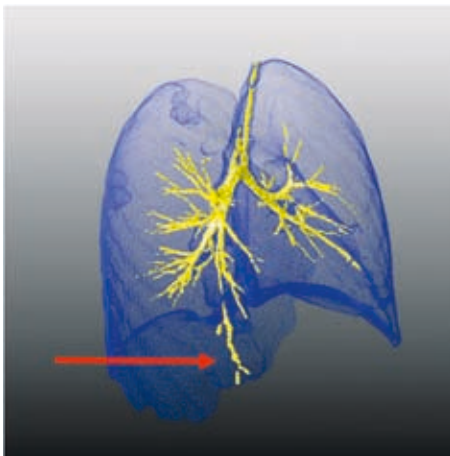
Ik wil de zoektocht naar geschikte eindpunten en het belang van moderne beeld-analysemethodieken illustreren aan de hand van CF-longziekte. De belangrijkste onherstelbare afwijkingen bij CF die we kunnen zien op CT zijn zieke verwijde luchtwegen, ook bronchiectasieën genoemd. CT is de gouden standaard om bronchiectasieën te diagnosticeren. In onze eerste studies bij CF-longziekte hebben we de ernst van bronchiectasieën vooral gemeten met scoringstechnieken. Dit is een indirecte ongevoelige manier om digitale informatie via een variabele observer weer in een getal om te zetten. Toch hebben we met het scoren van CT's belangrijke klinische vragen kunnen beantwoorden. Dr. Pim de Jong toonde in zijn promotieonderzoek aan dat de CT-scoringstechnieken substantieel gevoeliger waren dan longfunctie om de ernst en progressie van bronchiectasieën bij CF te meten ^{17,18}. Thoraxradioloog Ieneke Hartmann heeft het scoringssysteem inmiddels verder gestandaardiseerd. Met deze verbeterde scoringstechniek hebben we CT's geanalyseerd van een grote Australische studie bij jonge kinderen, opgezet door Claire Wainwright. Uit deze studie bleek dat op de leeftijd van 5 jaar maar liefst 91% van de kinderen met CF al bronchiectasieën had. CT-scoring is dus ook gevoelig genoeg voor het opsporen van bronchiectasieën in een vroeg stadium van de ziekte.

Tellen: automatische beeldanalyse

De nauwkeurigheid, gevoeligheid en objectiviteit waarmee afwijkende luchtwegen gedetecteerd worden op CT, kunnen aanzienlijk verbeterd worden met behulp van geavanceerde beeldanalysetechnieken. Om dit te bereiken werken we nauw samen met Dr. Marleen de Bruijne van de Bio Imaging Group Rotterdam (BIGR) onder leiding van Prof. Wiro Niessen. In figuur 7 ziet u de 3D reconstructie van de longen en luchtwegen van een longpatiënt, gemaakt door Marleen. In elk willekeurig vlak kunnen automatische metingen worden gedaan. In figuur 8 ziet u een soortgelijke reconstructie van een 5 jaar oud kind. De afwijkende bronchiectatische luchtweg is duidelijk te herkennen. Door het inzetten van deze automatische technieken als eindpunt in multicentrische klinische studies voor CF kan het aantal patiënten dat nodig is voor deze studies met een factor 6 tot 10 worden teruggebracht ¹⁹.



Figuur 7: 3D reconstructie van de longen en luchtwegen. In elk willekeurig vlak kunnen automatische metingen worden gedaan (reconstructie door Dr. M. de Bruijne).



Figuur 8: 3D reconstructie van de longen en luchtwegen van een 5 jaar oud kind. Bij de pijl is een zieke bronchiectatische luchtweg zichtbaar (reconstructie door Dr. M. de Bruijne).

Telt het?

Maar wat betekent de aanwezigheid van bronchiectasieën voor de patiënt? ‘Does it count?’ Promovenda Martine Loeve toonde recent aan dat de ernst van bronchiectasieën een sterke voorspeller is voor het aantal weken dat een CF-patiënt voor antibiotische behandeling in het ziekenhuis moet worden opgenomen ²⁰. Zij is nu bezig om te kijken of CT-bevindingen ook voorspellend zijn voor de overleving van CF. Verder is promovenda Leonie Tepper met mede-begeleiding door psycholoog Lisbeth Utens dit jaar begonnen met een onderzoek om de relatie tussen bronchiectasieën en kwaliteit van leven te onderzoeken.

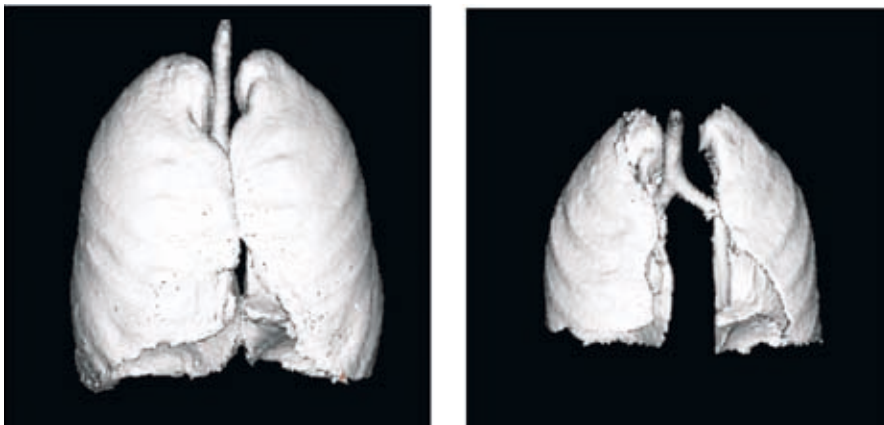
CT is inmiddels voldoende gevalideerd om als eindpunt in kunnen zetten voor klinische studies bij jonge kinderen met CF. Met name om medicijnen te testen die het ontstaan van bronchiectasieën kunnen voorkomen. Het is veelbelovend dat diverse researchgroepen zich bij ons hebben gemeld die CT als eindpunt in hun CF-studies willen gebruiken. Ik hoop dat deze studies de ogen zullen openen van de regelgevende instanties zoals de European Medicines Agency (EMA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) om eindelijk de vastgeroeste eindpunten voor longziekten te innoveren. Het is niet meer van deze tijd dat we voor 3 totaal verschillende ziektes als CF, astma bij kinderen en COPD bij volwassenen nog steeds spirometrie als zaligmakende eindpunt gebruiken.

Standaardisatie

Een belangrijke hindernis die we op korte termijn moeten nemen om CT te gebruiken in klinische studies bij jonge kinderen is het verbeteren van het niveau van standaardisatie. In het Erasmus MC zijn we begonnen met de standaardisatie van het longvolume ²¹. Sandra Lever, één van onze longdiagnostisch laboranten, heeft de methodologie uitgewerkt en geïmplementeerd voor CT om met longfunctie het in- en uitademingsvolume tijdens het maken van een CT te standaardiseren. Longfunctie wordt dus gecombineerd met beeldvorming. Voor de CT wordt de patiënt in liggende positie getraind om met gebruik van een spirometer zo ver mogelijk in en uit te ademen. Inmiddels passen we deze techniek ook toe voor MRI. Dit MRI-voorbeeld laat u zien dat er grote verschillen zijn in de vorm van de longen tussen diepe inademing en diepe uitademing (Figuur 9).

The Netherlands Children's Hospital

Wat betekenen genoemde ontwikkelingen nu voor de organisatie van de zorg? Mijn positie als liaison tussen de kinderlongziekten en radiologie is tekenend voor de steeds verder gaande specialisatie binnen de kinderlongziekten. Binnen de kinderradiologie zie je dezelfde ontwikkeling. Recent was ik in het Cincinnati Children's Hospital. Het verzorgingsgebied van dat ziekenhuis is iets kleiner dan dat van het Erasmus MC-



Figuur 9: MRI van de longen gemaakt met behulp van spirometrie. De linker afbeelding is de long bij maximale inademing, de rechter afbeelding is de long bij maximale uitademing (afbeelding gemaakt door Dr. P. Wielopolski)

Sophia. Vrijwel alle kindergeneeskundige zorg in die regio is ondergebracht in één groot kinderziekenhuis. Door die schaalvergroting beschikt het ziekenhuis over een radiologie-afdeling waar 30 kinderradiologen werken waarvan 3 op het gebied van de thoraxradiologie. Ter vergelijking: bij ons in het Sophia werken 4 kinderradiologen onder leiding van Maarten Lequin en is 1 thoraxradioloog, Ieneke Hartmann, bij onze complexe diagnostiek betrokken.

Hoe kunnen we de noodzakelijke verdere specialisatie realiseren en betaalbaar houden in deze tijd van bezuiniging? Prof. Henriëtte Moll gaf in haar oratie in 2008 al aan dat de behandeling van zeldzame ziekten binnen de kindergeneeskunde gecentraliseerd moest worden. Dit is ook de visie van de overheid. In 2009 kondigde minister Klink aan dat de kindercardiochirurgie nog maar in 4 centra mocht plaatsvinden. Binnen de kineroncologie streeft men nu naar centralisatie in 1 topcentrum.

Verdere centralisatie en specialisatie zal ook moeten gaan plaatsvinden voor de zeldzame en/of complexe longafwijkingen maar ook voor veelvoorkomende longziekten. Met zijn allen moeten we verder werken aan de inrichting van het virtuele 'Netherlands Children's Hospital' (Figuur 10), een netwerk van gespecialiseerde centra. Wat moet de leidraad worden voor de inrichting van dat Netherlands Children's Hospital? Ik zou daarvoor de mission statement willen gebruiken van ons Olympisch team dat vandaag in Vancouver van start gaat: 'om te winnen moet je focussen'. De tweede mission statement is die van het Erasmus MC: de 'patiënt prominent'.



Figuur 10: The Netherlands Children's Hospital (NCH) is een landelijk netwerk van gespecialiseerde centra. Dit netwerk geldt voor zeldzame aandoeningen zoals complexe aangeboren longafwijkingen maar ook voor veel voorkomende aandoeningen zoals astma.

De afstand van de woonplaats van de patiënt tot de centra is in een klein land als Nederland een beperkt probleem. Dit probleem neemt bovendien snel in belang af door de opkomst van telemedicine. Binnen The Netherlands Children's Hospital willen wij als centrum fungeren voor complexe longdiagnostiek: CF, aangeboren longafwijkingen en astma. Ik zal dat nader toelichten.

Complexe longdiagnostiek en centralisatie

Onze faciliteiten voor het doen van complexe longdiagnostiek bij jonge kinderen moet efficiënt toegankelijk zijn voor verwijzers uit andere ziekenhuizen. Hierin zal het elektronisch patiënten dossier, beter bekend als EPD, een belangrijke rol gaan spelen.

Wij zijn met onze groep intensief betrokken bij een aantal projecten in de regionale EPD-ontwikkeling Zorgportaal Rijnmond. Een van die initiatieven is het intercollegiale teleconsult. De kinderarts, of een radioloog, kan bij een ingewikkeld probleem een teleconsult boeken op onze multidisciplinaire long-radiologiebespreking. De patiënt wordt on-line ingeschreven en alle relevante informatie en beelden kunnen worden gekoppeld zodat we het consult kunnen voorbereiden en multidisciplinair kunnen bespreken. Hiermee hebben kinderartsen en radiologen laagdrempelige toegang tot onze infrastructuur en kunnen zo tot efficiënte diagnose en verwijzing komen.

CF en centralisatie

CF is een complexe aandoening die een enorme tijdsinvestering vraagt van een omvangrijk en daardoor duur gespecialiseerd team ^[22]. In Nederland zijn sinds begin jaren negentig het Erasmus MC, het UMCU en het Haga ziekenhuis de voortrekkers in de innovatie van zowel de klinische zorg als van de research. Om onze zorg verder te verbeteren hebben deze 3 CF-centra vorig jaar besloten om de krachten te bundelen in de 'CF-centrale.nl'. In de CF-centrale.nl worden nu al 2/3 van alle CF-patiënten in Nederland behandeld. De zorg voor de overige 1/3 van de patiënten is versnipperd over 4 kleinere centra. Dit is niet kosteneffectief en niet optimaal voor het patiëntgebonden onderzoek.

Deelname aan internationale klinische studies vereist een goed lopende research infrastructuur. Deze wordt bij ons voortvarend georganiseerd door research-coördinator Els van der Wiel. Verder maakt ons centrum, evenals het UMCU, deel uit van het Europese Clinical Trial Network. Dit Europese netwerk hebben wij mede opgezet en bestaat uit 18 Europese CF-centra die samen meer dan 5.000 patiënten behandelen. Met dit netwerk kunnen we de noodzakelijke studies bij jonge kinderen met CF doen. De Nederlandse CF Stichting (NCFS) onderschrijft het belang van de klinische research netwerken en steunt deze met voortvarendheid op vele fronten.

Aangeboren longafwijkingen en centralisatie

Voor de diagnostiek, behandeling en follow-up voor zeldzame aangeboren longafwijkingen zoals die van Joep en Elise is binnen The Netherlands Children's Hospital één centrum voldoende. Dit kan en moet omdat het aantal patiënten klein is en de gestandaardiseerde follow-up belangrijk is om de kwaliteit van de zorg te evalueren ^[7]. Het Erasmus MC-Sophia behandelt nu al meer dan 2/3 van alle patiënten in Nederland met een aangeboren longafwijking en beschikt over de dure en complexe infrastructuur die nodig is voor de behandeling en diagnostiek in de acute en post-operatieve fase. Ik noem als voorbeeld de mogelijkheid om bij een patiënt die met een kunstlong wordt behandeld (ECMO) een CT-onderzoek te doen.

Het is vandaag aan mij de eer om mede namens Prof. Dick Tibboel en Dr. Hanneke Meijers de oprichting van het Erasmus Centrum voor Congenitale Longafwijkingen

(ECCLA) officieel bekend te maken. In dit centrum werken alle benodigde afdelingen samen en is de follow-up van de kinderen met longafwijkingen ondergebracht in het strak georganiseerde chirurgische follow-up programma zodat we de behandeling kunnen verbeteren. De ambitie van het Centrum voor Congenitale Longafwijkingen is om op Europees niveau actief te zijn.

Astma

Onze afdeling Kinderlongziekten wil ook voor astma een belangrijke rol spelen in The Netherlands Children's Hospital. Astma is een ziekte die veel voorkomt, waarvan de behandeling goed is uitgekristalliseerd maar met nog veel onbeantwoorde vragen. De behandeling van astma hoort dan ook niet meer thuis in het academisch ziekenhuis maar de research nog wel. We hebben daarom sinds 2 jaar onze poliklinische zorg voor astma- en allergiepatiënten ondergebracht in de KinderHaven als onderdeel van het Havenziekenhuis. Hier wordt multidisciplinaire zorg op maat gegeven en onze astma-gerelateerde research gedaan. Zo is promovenda Marije Bakker aan het onderzoeken of we de kleine luchtwegen bij astma effectiever kunnen behandelen. De astmazorg in de KinderHaven staat onder leiding van mijn collegae Prof. Johan de Jongste en Dr. Mariëlle Pijnenburg. Mijn onderzoekslijn is relevant voor de 10% van de patiënten waarbij de astma moeilijk te behandelen is. Met name cine-MRI geeft ons de kans deze heterogene patiëntengroep vanuit een nieuw perspectief te benaderen, waardoor we de behandeling kunnen verbeteren. Voorwaarde is wel dat subsidiegevers avontuurlijk genoeg zijn om deze nieuwe technieken mee te ontwikkelen. Of om met Richard Bach te spreken *'Don't turn away from possible futures before you're certain you don't have anything to learn from them.'*¹

Onderwijs

Dat brengt mij op onderwijs en mijn meest favoriete citaat uit Jonathan Livingston Seagull: *"Learn nothing, and the next world is the same as this one, all the same limitations and lead weights to overcome."*¹. Als onderdeel van de vooruitgang moet onderwijs ook voortdurend geïnnoveerd worden. Ik wil weer even teruggrijpen naar een quote uit het artikel over de discussie tussen stethoscoop en thoraxfoto's: *'The constant advances in medicine are placing an ever-increasing burden on the medical student. The tendency is to continue adding to the number of subjects which he has to study and the detail which he must absorb, and this process is beginning to place an intolerable burden upon his intellectual powers. The time has come to consider what should be retained and may be safely discarded.'*¹⁰. Hoe gaan we om met dit probleem?

Dit is het moment dat ik mijn vader, Prof. Dr H.A.W.M. Tiddens, wil memoreren. Hij werkte als kindernefroloog in het Wilhelmina Kinderziekenhuis en was hoogleraar aan de Universiteit van Utrecht met een onderwijsopdracht. Hij was een rasechte innovator

die het probleem-georiënteerde onderwijs eind jaren zestig van McMaster University (Hamilton, Canada) naar Nederland haalde. Verder was hij een van de 3 oprichters van de Maastrichtse universiteit, die gestoeld is op het probleem-georiënteerde onderwijs. Deze vorm van onderwijs is vergelijkbaar met simulatietraining zoals die ook door piloten gedaan wordt. Daarmee kunnen de student en de kinderarts in opleiding die zaken oefenen die relevant zijn voor hun dagelijkse praktijk. Het probleem-georiënteerde onderwijs is niet meer weg te denken uit het moderne medisch curriculum.

Binnen het onderwijs wil ik me vooral richten op de invloed van gebeurtenissen in de eerste levensjaren op de ontwikkeling van de long en de mogelijk levenslange consequenties daarvan. 3D CT en cine-MRI beelden zijn daarbij hulpmiddelen voor het inzichtelijk maken van de pathofysiologie van het benauwde kind. Beelden vertellen meer dan 1000 woorden. Aan de opleiding tot kinderlongarts zal een stevig stuk thoraxradiologie toegevoegd moeten worden.

Samenvattend

Ik heb met u besproken dat longziekten op jonge kinderleeftijd de normale longontwikkeling nadelig kunnen beïnvloeden. We weten vaak niet goed of en hoe we deze aandoeningen moeten behandelen. Het ontbreekt ons vooral aan gevoelige eindpunten voor de beoordeling van de structuur van de long bij jonge kinderen. Om de zorg te verbeteren moeten we daar een antwoord op vinden. CT en MRI geven belangrijke complementaire informatie naast longfunctie. MRI is een nieuwe strategie voor het bestuderen en volgen van zowel de structuur als van de functie van de long en dat zonder schadelijke straling. Het optimaal toepassen van scantechnieken vereist nauwe samenwerking tussen de afdelingen Kinderlongziekten en Radiologie.

Onze infrastructuur voor longdiagnostiek is uniek en belangrijk voor het waarmaken van topreferente zorg voor CF, aangeboren longafwijkingen en astma. Om de zorg voor kinderen met longziekten verder te innoveren en toch betaalbaar te houden is het noodzakelijk de taken te verdelen tussen de academische centra en te focussen binnen die centra.

Dankwoord

Ik kom dan nu toe aan mijn dankwoord. Mijn benoeming is het resultaat van samenwerking met velen en ik wil dan ook een aantal mensen meer expliciet bedanken, wetende dat ik niet volledig kan zijn.

- In de eerste plaats wil ik het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC en de Stichting Sophia Kinderziekenhuis Fonds bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen en het instellen van deze leerstoel. Met deze leerstoel zal ik mij inzetten voor onze mission statement, 'de patiënt prominent'.
- Professor Bert van der Heijden, hoofd afdeling Kindergeneeskunde, wil ik danken voor zijn gedrevenheid in het realiseren van deze leerstoel binnen de longgroep en voor zijn integere en open stijl van leiding geven.
- Professor Daniel Krestin: je bent een man die goed kijkt en ver vooruit ziet. Vanaf ons eerste gesprek heb ik fantastische support van jou en je afdeling gehad. Ik ben trots dat ik nu deel uitmaak van die afdeling.
- Professor Johan de Jongste: wij werken nu 19 jaar intensief samen. Je ben een man met vele talenten. Vanavond laat je er een van zien. We vormen een goed team omdat jij mensen naast je de ruimte geeft zich te ontplooiën en altijd bereid bent een goed idee op te pakken.
- Dr. Mariëlle Pijnenburg en mijn eerste promovenda Dr. Hettie Janssens zijn de andere twee fantastische stafleden van het pulmoteam. Jullie gedrevenheid, talenten en warmte zijn een zegening. Hettie, heerlijk dat jij in 2009 de voorzitter van het CF-team bent geworden. Je frisse blik en enthousiasme staan borg voor nieuwe innovaties.
- Research-coördinator Els van der Wiel, mijn rechterhand. Jij houdt het overzicht op de vele projecten, staat voor kwaliteit van het onderzoek, begeleidt de promovendi en zorgt voor de vele puntjes op de i. Zonder jou ben ik een vleugellamme meeuw.
- Dr.Ir. Wim Hop: je hebt me al die jaren geholpen met de vaak ingewikkelde analyses. In al die jaren heeft zelden iemand jouw analyses in twijfel getrokken. Deden ze dat wel, dan bleken ze ongelijk te hebben.
- Mijn secretaresse Irma Stok: Je bent nauwkeurig en denkt altijd actief met me mee. We delen een passie voor literatuur en ik ben blij dat jij regelmatig boeken dubbel koopt.

- Mijn andere voormalige promovendi Dr. José Esposito-Festen, Dr. Pim de Jong en Dr. Lianne van der Giessen en mijn huidige promovendi Marije Bakker, Martine Loeve, Leonie Tepper, Pierluigi Ciet en Karla Graniel zijn voor mij een belangrijke bron van inspiratie.
- De longdiagnostisch laboranten Sandra Lever, Edith van Duijn en Sabina van Krimpen, research-verpleegkundige Eveline Nieuwhof en radiologische laborante Anneke Koch dank ik voor hun enthousiasme voor het integreren van longfunctie- en radiologische technieken.
- Alle leden van de CF-teams in het Sophia en Centrumlocatie: als het gaat om de patiënt prominent zijn jullie voor mij een lichtend voorbeeld. Het CF-centrum is dankzij jullie inzet een speerpunt activiteit in het Erasmus MC. De spinnen in het Sophia web van de CF-zorg zijn verpleegkundigen Annelies Kok en Inge Heeres. Jullie inzet en passie voor CF zijn bijzonder.
- De leden van de Lung Imaging Group wil ik danken voor hun enthousiasme om beeldvorming van de longen van kinderen en volwassenen op een hoger plan te tillen.
- Professor Kors van der Ent en Dr. Harrie Heijerman dank ik voor onze stimulerende samenwerking binnen de CF-centrale.nl
- My international collaborators are too many to thank but I want to thank especially my dear friends and professors: Peter Le Soueff, Benny Assael, Peter Paré, Steve Stick, Stuart Elborn, Kris de Boeck and Margaret Rosenfeld.
- De vertegenwoordigers van de medische faculteits vereniging dank ik voor hun aanwezigheid. Ze weten nu dat onderwijs en hun motto 'wees de verandering' mij na aan het hart ligt.

Ik ben nu aangeland bij die mensen die met name een belangrijke rol buiten mijn werk hebben gespeeld.

- Als eerste wil ik mijn moeder ongelofelijk bedanken voor haar rol in mijn leven en dat ze tussen het reizen door hier kan zijn. Jij hebt er voor gezorgd dat we met broers, zussen, schoonfamilie, neven en nichten een hechte lawaaiige muziek minnende clan vormen.

- Ik mag me gelukkig prijzen met mijn 3 broers en 2 zussen en hun fantastische kinderen. Mijn zus Leontien dank ik voor het kritisch nalezen van deze oratie waarna ik deze met 30% heb kunnen inkorten.
- Verder wil ik mijn vrienden Maarten, Mark, Berent, vriend-mentor Aart en vrienden- bandleden Francesco, Victor, Bernard, Ithamar, Daphne en Mariette bedanken voor de lol die we samen in de band hebben.
- Mijn 3 prachtige dochters Giulia, Elena en Chiara, met elk unieke persoonlijkheden en talenten. Ik ben erg trots op wie jullie zijn en op jullie ontdekkingsreis naar jullie eigen kern.
- Als laatste wil ik Rosaria bedanken. Je bent een bijzondere vrouw. Onze relatie begon op 3 augustus 1988 nadat je me op de Ionische zee had zien surfen en je me de Italiaanse versie van Jonathan Livingston Seagull gaf. Je hebt je ontpopt als getalenteerd cultuurfotograaf naast je drukke bestaan als moeder en dierenarts. Jij hebt ook deze prachtige foto op Rottnest Island van deze prachtige meeuw gemaakt.

Ik heb gezegd



Deze foto heb ik toegevoegd ter nagedachtenis aan mijn lieve moeder. Het was voor mij erg belangrijk dat ze bij mijn oratie was. Ze heeft enorm genoten van de oratie, receptie en het feest. Achteraf was die 12e februari ook ons definitieve afscheid. Op 21 februari is zij plotseling overleden.



Referenties

- ¹ Bach R. Jonathan Livingston Seagull. New York: SCRIBNER; 1970.
- ² Lumb A. Functional anatomy of the respiratory tract. In: Lumb A, editor. Applied respiratory physiology Butterworth-Heinemann; 2000. p. 15-32.
- ³ Lopuhaa CE, Roseboom TJ, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP, et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax*. 2000 Jul;55(7):555-61.
- ⁴ Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Medico-Chirurgical Transactions (London)* 1846;29:137-61.
- ⁵ Gappa M, Ranganathan SC, Stocks J. Lung function testing in infants with cystic fibrosis: lessons from the past and future directions. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Sep;32(3):228-45.
- ⁶ Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutierrez JP, Hull J, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1197-204.
- ⁷ van den Hout L, Sluiter I, Gischler S, De Klein A, Rottier R, Ijsselstijn H, et al. Can we improve outcome of congenital diaphragmatic hernia? *Pediatr Surg Int*. 2009 Sep;25(9):733-43.
- ⁸ Tiddens HAWM. Structure and function of chronically inflamed human airways. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam; 1997.
- ⁹ Tiddens HAWM, Hofhuis W, Bogaard JM, Hop WCJ, de Bruin H, Willems LNA, et al. Compliance, hysteresis, and collapsibility of human small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1110-8.
- ¹⁰ Bennett TI. Discussion on the stethoscope versus X-rays. *Proceedings of the royal society of medicine*. 1945;355:7-9.
- ¹¹ de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA, et al. Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning (CT) scanning in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;173:199-203.
- ¹² de Jong PA, Tiddens HA, Lequin MH, Robinson TE, Brody AS. Estimation of the radiation dose from CT in cystic fibrosis. *Chest*. 2008 May;133(5):1289-91; author reply 90-1.
- ¹³ de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HA. Dose reduction for CT in children with cystic fibrosis: is it feasible to reduce the number of images per scan. *Pediatr Radiol*. 2005;36:50-3.
- ¹⁴ Bottollier-Depois JF, Chau Q, Bouisset P, Kerlau G, Plawinski L, Lebaron-Jacobs L. Assessing exposure to cosmic radiation on board aircraft. *Adv Space Res*. 2003;32(1):59-66.
- ¹⁵ Tiddens HAWM. Chest Computed Tomography Scans should be considered as a routine investigation in Cystic Fibrosis. *Pediatric Respiratory Reviews*. 2006;7:202-8.
- ¹⁶ Failo R, Wielopolski PA, Tiddens HAWM, Hop WCJ, Pozzi Mucelli R, Lequin MH. Lung morphology assessment using Magnetic Resonance Imaging (MRI): a robust ultra-short TR/TE 2D Steady State Free Precession (SSFP) sequence in cystic fibrosis (CF) routine follow up Magnetic Resonance in Medicine. 2008;61:299-306.
- ¹⁷ de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Woods R, Pare PD, Tiddens HAWM. Progressive damage on high-resolution computed tomography despite stable lung function in CF. *Eur Respir J*. 2004;23:93-7.
- ¹⁸ de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61:80-5.

- ¹⁹ Tiddens HAWM, De Jong PA. Imaging and clinical trials in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4(4):343-6.
- ²⁰ Loeve M, Gerbrands K, Hop WC, Rosenfeld M, Hartmann IJC, Tiddens HA. Bronchiectasis on chest computed tomography (CT) is a strong predictor of respiratory tract exacerbations in an unselected cohort of CF patients. *Pediatr Pulmonol*. 2009;Supplement 32.
- ²¹ Robinson TE, Leung AN, Moss RB, Blankenberg FG, al-Dabbagh H, Northway WH. Standardized high-resolution CT of the lung using a spirometer- triggered electron beam CT scanner. *Am J Roentgenol*. 1999;172(6):1636-8.
- ²² Frederiksen B, Lanng S, Koch C, Hoiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment [see comments]. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(3):153-8.

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0669-9

